

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 septembre 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/080357 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 263/34

RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue de Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000321

(74) Mandataire : **KUGEL, Dominique**; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
11 février 2005 (11.02.2005)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, IIR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PII, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0401507 13 février 2004 (13.02.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ARNAUD-TAILLADES, Joëlle** [FR/FR]; 284, rue de la Piscine, F-34080 Montpellier (FR). **BARTH, Francis** [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR). **CONGY, Christian** [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

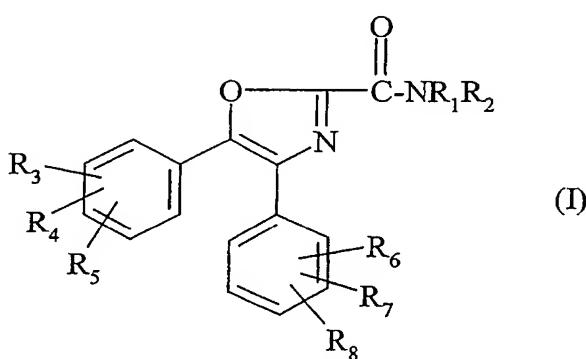
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: OXAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'OXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) where R₁ = H or C₁-C₄ alkyl, R₂ = C₄-C₁₀ alkyl, a C₃-C₁₂ non-aromatic carbocyclic group, a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, a heterocyclic group, a C₁-C₃ alkylene group with a carbocyclic group, a phenylalkylene group, a NR₉R₁₀ group, or R₁ and R₂, together with the nitrogen atom to which they are bonded, are either a piperazin-1-yl or 1,4-diazepan-1-yl, or a piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ independently = H or halogen, a C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, trifluoromethyl or S(O)_nAlk group in the form of a base or acid addition salts and in the hydrated or solvated state. The invention further relates to a method for preparation and therapeutic use thereof.

WO 2005/080357 A2

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; - R₂ représente un groupe (C₄-C₁₀)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ ; un 1,2,3,4-tétrahydronaphthalényle ; un radical hétérocyclique ; un groupe (C₁-C₃)alkylene portant un radical carbocyclique ; un groupement phénylalkylene ; un groupement NR₉R₁₀ ; - ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle ; soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ; - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ; à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abbreviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes abbreviations", figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCF.



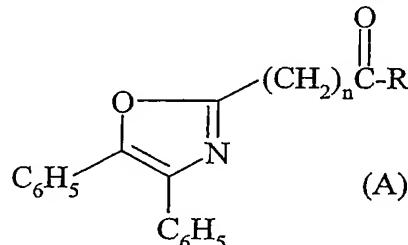
WO 2005/080357 A2

DERIVES D'OXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

5 La présente invention se rapporte à des dérivés de 4,5-diaryl-1,3-oxazole-2-carboxamide, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

La demande de brevet français FR 2 085 675 décrit des composés de formule :

10



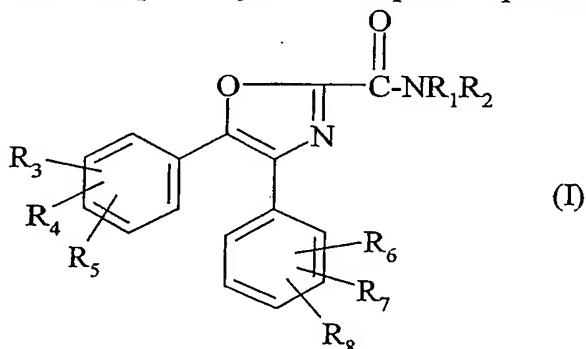
(A)

15

Les indications thérapeutiques décrites pour ces composés sont : les inflammations de l'appareil respiratoire, traumas de l'appareil locomoteur et oedèmes de tous genres.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule :

20



(I)

25

dans laquelle :

30

35

- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₂ représente :
 - . un groupe (C₄-C₁₀)alkyle ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalényle -1 ou -2 ;
 - . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle ;

hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une
compréhendant ou non un carbone spiroannulé et contenant ou non un deuxième
radical hétérocyclique, satyre ou insatyre, de 5 à 11 atomes, porté ou non,
ou R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un

plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-R₁₀)
groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou
R₁₀ représenté un groupe (C₃-C₆)alkyle, phényle ou C₃-C₁₀ cycloalkyle, less dits
R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

R₇, R₈ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un
atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy,
trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ; à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆,
R₇, R₈ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;

groupe oxo ;

benzofuran-1,4-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un
soit un radical spiro[1H-inden-1,4-pipéridine] ou un radical 3H-spiro[2-
groupe méthyle, hydroxy, méthoxy, cyano, acetyl ou méthoxycarbonyle ;
les groupes phényles ou benzyles substituant less dits radicaux étant non substitués ou
substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un
groupe méthyle, hydroxy, cyano, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-
C₄)alkyle, hydroxy, méthoxy, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-
C₄)alkoxycarbonylamino, ou par un groupement CONR₁₁R₁₂ ou NR₁₁R₁₂ ;

groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, (C₁-
soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou disubstitué par des
groupes phényle ou benzyle ;

soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un
ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent
un groupement NRG₁₀ ;

trifluorométhoxy ;

d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy,
plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome
C₄)alcoxycarbonyle et non substitué ou substitué sur le phényle par un ou
substitué ou substitué sur l'alkyne par un ou plusieurs groupes méthyle ou (C₁-
un groupement phénylalkyne dans lequel l'alkyne est en (C₁-C₃), non
alkyle ;

C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)
un groupe (C₁-C₃)alkyne portant un radical carbocyclique non aromatique en

35

30

25

20

15

10

5

ou plusieurs fois par un groupe substituant choisi parmi un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy carbonyle ou un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

5 - R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou R₁₁ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un
10 méthyle ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

15 Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énanthiomères ou de diastéréoisomères. Ces énanthiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

20 Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. Ces sels sont avantageusement préparés avec des sels pharmaceutiquement acceptables mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

25 Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

30 Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C₁-C₄)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préférés pour un (C₃-C₆)alkyle.

Par groupe alkylène, on entend un radical bivalent linéaire ou ramifié, le méthylène, le 1-méthyl méthylène, l'éthylène étant préférés.

35 Par groupe alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié, le groupe méthoxy étant préféré.

5 Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode; Les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

10 Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ compriment les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent le : isobutyliques par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexylé et le cyclohexylé tel que azétidinyle, morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que azétidinyle, octahydrocyclopentac[*ɛ*]pyrrol-2-yle, les radicaux pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle préférés. Les radicaux hétérocyclique, saturé, de 3 à 11 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que azétidinyle, morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undecyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, bicyclo[3.2.1]octyle ; bicyclo[3.1.1]heptyle.

15 Par radical hétérocyclique monooxygène, saturé de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3-yle, le radical piperidin-4-yle étant préférés.

20 Par radical hétérocyclique monosoufre, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydronérylique, tétrahydronérylique ou thiépanyle. Par hétérocycle monosoufre, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydronérylique étant préférée.

25 R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent laquelle : soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle ; soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un des groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par C₁-C₄alkyle, hydroxyde, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, hydroxyde, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, benzyle, les groupes phényles ou benzyles substituant le : radical non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, groupe méthyle ;

30 C₄alcoxycarbonyleamino ;

35 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy,

trifluorométhyle ou un groupement $S(O)_nAlk$; à la condition que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un groupe $(C_1-C_4)alkyle$;

5 ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Selon la présente invention, on distingue en particulier les composés de formule (I) dans laquelle :

- R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote ils sont liés constituent :
 - . soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle;
 - . soit un radical pipéridin-1-yle mono ou disubstitué par un groupe phényle, benzyle, $(C_1-C_4)alkyle$, hydroxyle, cyano, $(C_1-C_3)alcanoyle$, $(C_1-C_4)alcoxycarbonyle$, $(C_1-C_4)alcoxycarbonylamino$, ou par un groupement $CONR_{11}R_{12}$ ou $NR_{11}R_{12}$;
- 10 les groupes phényles ou benzyles substituants lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle, méthoxy, cyano, acétyle, méthoxycarbonyle ;
- . soit un radical spiro[1*H*-inden-1,4'-pipéridine] ou un radical 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;
- 15 - R_{11} et R_{12} représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)alkyle$ ou R_{11} et R_{12} ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;
- 20 - $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ; à la condition que $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ; préférentiellement R_3 représente un 4-chloro ou 4-bromo, et R_6 représente un 2-chloro, R_7 représente un 4-chloro ou un atome d'hydrogène et R_4, R_5, R_8 représentent un atome d'hydrogène ;
- 25 ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

Selon la présente invention, on distingue tout particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle :

- R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent :
 - . soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ;

Le groupe phényle ou pipéridin-1-yle, et par un groupe cyano, acétyle, aminocarbonyle ou atome de chlore, de bromé ou de fluor, ou par un groupe méthyle, méthoxy, hydroxyle, cyano ou acétyle ;

- soit un radical spiro[1H-inden-1,4'-pipéridine]
- soit un radical spiro[1H-inden-1,4'-pipéridine] ;
- R₃ est un 4-bromo ou un 4-chloro ;
- R₆ est un 2-chloro ;
- R₄, R₅, R₈ représentent un atome d'hydrogène ;
- R₇ est un 4-chloro ou un atome d'hydrogène ;
- ainsi que leurs sels, leurs solvats ou leurs hydrates.

On préfère les composés suivants :

15 1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] méthylphényl)pipérazine.

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(4-méthoxyphényl)pipérazine.

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(4-chlorophényl)pipérazine.

20 1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(3-fluorophényl)pipérazine.

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(2-chlorophényle)pipérazine.

25 1-[(4-(4-Chlorophényl)-1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)carbonyl]carbonyl)éthanoate.

1-[(4-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(2,4-dichlorophényle)pipérazine.

30 1-[(4-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(2,4-dichlorophényle)pipérazine.

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(2,4-dichlorophényle)pipéridine-4-carboxamide.

35 1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-(2,4-dichlorophényle)éthanoate.

1-[(4-(2-Chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl)-4-bipiperidime-4-carboxamide.

Phénylpipéridine-4-carbonitrile.

1-(3-Chlorophényl)-4-{[4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}pipérazine.

1'-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-1,4'-bipipéridine-4'-carboxamide.

5 Tout particulièrement, on préfère les composés suivants :

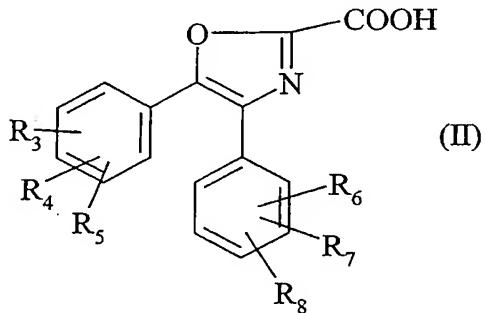
1-{[5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-4-phénylpipéridin-4-yléthanone.

1-(1-{[5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-4-(3-chlorophényl)pipérazine.

10 1-(1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl] carbonyl}-4-phénylpipéridin-4-yléthanone.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

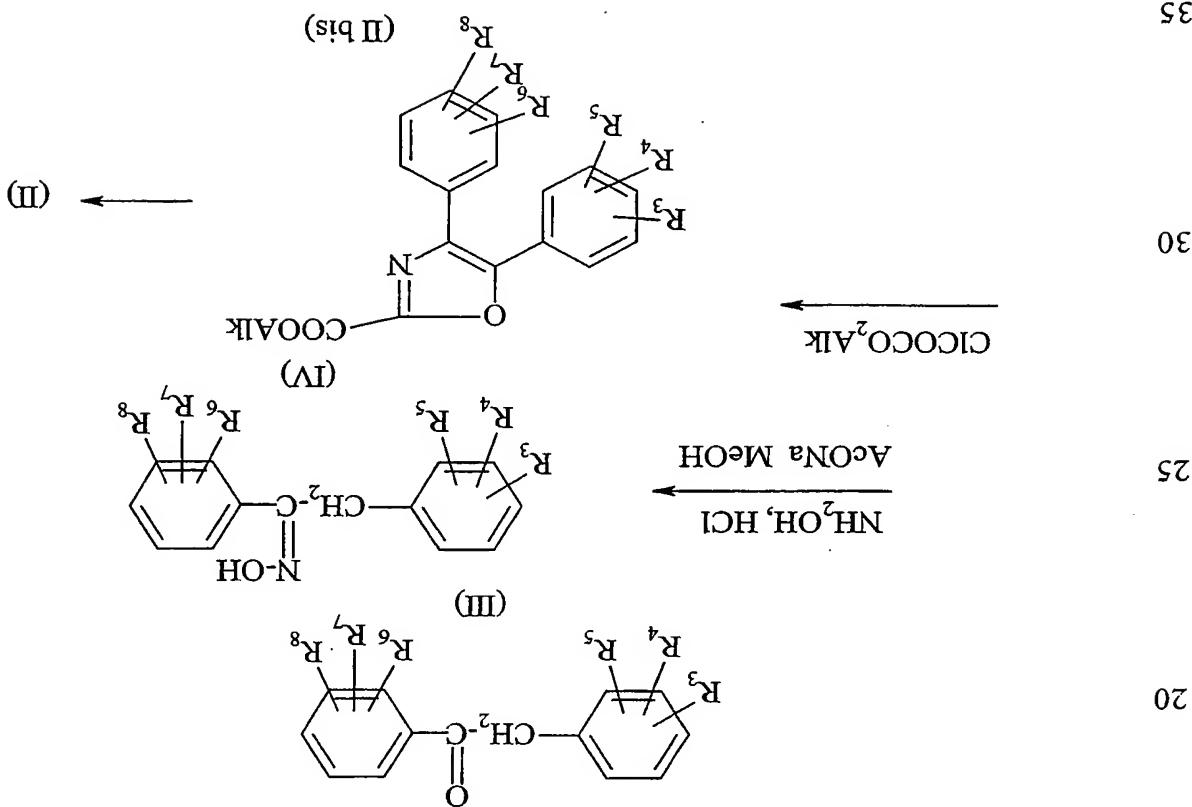
15 Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR₁R₂ (III) dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I). Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

30 Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylque en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre opportunément activé, par exemple, avec le N,N-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino)-phosphonium (BOP) ou hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris-(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

35 Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir l'acide 1,3-oxazole-3-carboxylique ou son chlorure, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de formule (II), avec une amine HNR₁R₂, dans un solvant inerte, tel qu'un solvant



SCHHEMA I

15

101

1

OE

58

02

57

05

848

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine HNR_1R_2 , dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère imposée, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés selon le Schéma ci-après :

chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther tétrahydrofurane, dioxane par exemple, ou un amide (*N,N*-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine (méthode A).

Le composé de formule (III) peut être préparé par des méthodes connues telle que celle décrite dans la demande de brevet WO 03/07887, par action d'un dérivé d'acide phénylacétique sur un ester d'acide benzoïque en présence de NaHMDS (hexaméthyldisilazane de sodium).

5 L'oxime de formule (IV) est obtenue par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le composé de formule (III).

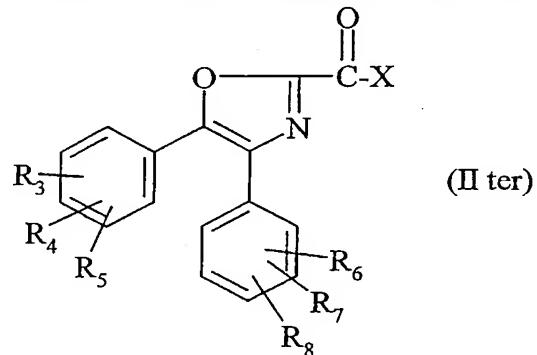
La cyclisation est ensuite effectuée par action d'un halogénure d'oxalate d'alkyle.

Des esters méthylique et éthylique de l'acide 4,5-diphényl-1,3-oxazole-2-carboxylique sont décrits dans le brevet US 3 622 595 et la publication Yakugaku 10 Zasshi, 1962, 82, 140-143.

Les acides de formule (II) et les esters de formule (II bis) sont nouveaux lorsque R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont différents de l'hydrogène.

Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :

15



20

dans laquelle :

25

- X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle ou benzyle ;
- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;

30

à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène.

Lorsque X représente un groupe OH, les composés de formule (II ter) peuvent également exister à l'état de sels. De tels sels font partie de l'invention.

35

Selon la présente invention, l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique, l'acide 5-(4-bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique, l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-chlorophényl)-1,3-oxazole-2-

35

30

25

20

15

10

5

Gradient :

solvant B : acetonitrile.

solvant A : acéate d'ammonium (ACONH₄) 10 mM dans l'eau à pH 7 ;

L'eluant est composé comme suit :

2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

On utilise une colonne Xterra Waters® MS C18 commercialisée par Waters, de

Conditions (a) :

rétenzione (t) en minutes.

(a) ou (b) décrites ci-après. On mesure le pic moléculaire (MH₊) et le temps de

(chromatographie liquide/détecteur UV/spectrométrie de masse) selon les conditions

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS

s : singulette, d : doublette, t : triplette, m : massif, mt : multiplette, se : singulette élargie.

Le DMSO-d₆. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abbreviations suivantes :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 200 MHz dans

MeOH : méthanol.

DCM : dichlorométhane

TA : température ambiante

THF : tétrahydrofurane

hexafluorophosphate.

BOP : benzotriazol-1-yloxycisis(diméthylaminio)phosphonium

F : point de fusion

Dans les exemples, on utilise les abbreviations suivantes :

Quelques composés selon l'invention.

tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de

l'invention. Les nombreux des composés exemplifient à ceux donnés dans le

l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à

carboxylique, leurs esters éthyliques et leurs chlorures sont préférés.

carboxylique et l'acide 5-(2,4-dichlorophényl)-(4-chlorophényl)-1,3-oxazole-2-

La détection UV est effectuée à $\lambda = 220$ nM et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Conditions (b) :

On utilise une colonne Xterra Waters[®] MS C18, commercialisée par Waters, de 5 2,1 x 30 mm, 3,5 μ m, à température ambiante, débit 1 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 100 % en 2 minutes avec un 10 plateau à 100 % de B pendant 1 minute.

La détection UV est effectuée entre 210 nm et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

EXEMPLE 1 : Composé N° 1

15 5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-N-pipéridin-1-yl-1,3-oxazole-2-carboxamide.

1.1 : Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique.

1.1.1 : 2-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

Ce composé est préparé selon la demande de brevet WO 03/007887.

20 1.1.2 : 2-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanoneoxime.

On met en suspension 2,15 g du composé de l'étape précédente dans 32 ml de MeOH et on ajoute un mélange de 3 g de chlorhydrate d'hydroxylamine et 5,40 g d'acétate de sodium, en solution dans 21 ml d'eau puis on chauffe à reflux pendant 18 heures. On concentre sous vide à moitié du volume puis on ajoute 50 ml d'eau. On 25 extrait au DCM puis on lave par de l'eau puis une solution de NaCl saturée. On obtient 2,24 g du composé attendu, F = 91°C.

1.1.3 : Ester éthylique de l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique.

On ajoute goutte à goutte 1,28 ml de chlorure d'éthyle sur 1,20 g de 30 l'oxime obtenue à l'étape précédente, on agite 15 minutes à TA, puis on chauffe à 120°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur 50 ml d'eau glacée. On extrait au DCM, puis on lave par une solution saturée de NaHCO₃ puis une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/hexane (8/92 ; v/v). On obtient 0,51 g du composé attendu.

35 1.2 : Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazole-2-carboxylique.

35

30

25

20

15

10

5

Caractérisation	X	R ₆ , R ₇ , R ₈	4-Br	2,4-dCl	Et	(a) M _H ⁺ = 362 t _r = 11,00	4.1
(a) M _H ⁺ = 396 t _r = 11,82			2,4-	4-Cl			3.1
(a) M _H ⁺ = 412 t _r = 10,94				H			2.1

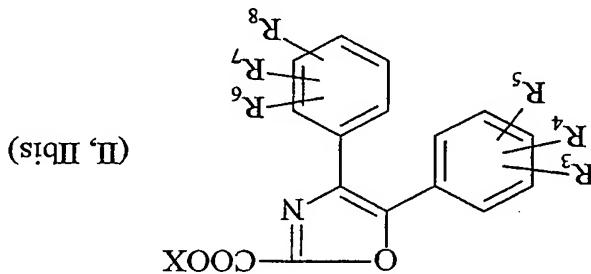


TABLEAU I

intermédiaires de formule (II) et (IIb) décrits ci-après.

En procédant selon l'exemple 1 (étapes 1.1 et 1.2) on prépare les composés

composé attendu, F = 165°C.

On prépare une solution de l'acide obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM et 1,5 ml de THF et on ajoute 0,68 ml de triéthylamine puis 0,22 ml de 1-aminopiperidine, puis à 0°C, 0,91 g de BOP. On laisse sous agitation à TA pendant 16 heures. On verse le milieu réactionnel dans 50 ml d'eau glaçée puis on extrait au CHCl₃ à 5% réfrigérée à 0°C. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,72 g du composé attendu, F = 90°C.

1.3 : 5-(4-Chlorophenyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-1,3-oxazole-2-carboxamide.

On prépare une solution contenant 1,02 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 25 ml de MeOH, 5 ml de THF et 0,2 ml d'eau et on ajoute 0,123 g de LiOH. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 1 heure et demi puis versé sur une solution d'HCl à 5% réfrigérée à 0°C. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 0,72 g du composé attendu, F = 90°C.

On prépare une solution de l'acide obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de MeOH, 5 ml de THF et 0,2 ml d'eau et on ajoute 0,123 g de LiOH. Le

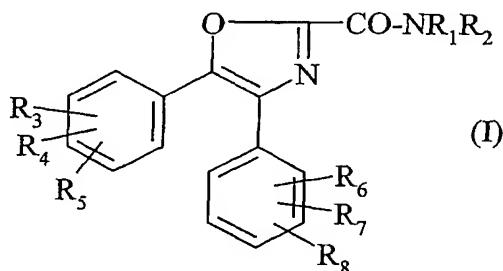
EXEMPLE 2 : Composé N° 17

1-(1-((4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl)carbonyl)-4-phénylpipéridin-4-yléthanone.

5 A une solution de 0,64 g de 4-phényl-4-acétylpipéridine dans 2 ml de toluène, placé sous azote, on ajoute à froid 1,58 ml de triméthylaluminium 2M dans le toluène. On laisse sous agitation 1 heure à TA puis on ajoute, goutte à goutte, 0,5 g du composé de la Préparation 1.1 dissout dans 2 ml de toluène sec, puis on chauffe à 10 60°C pendant 2 heures. On laisse revenir à TA puis on verse le milieu réactionnel sur de l'eau et l'on ajuste à pH = 5 par addition d'HCl à 5 %. On extrait 2 fois par AcOEt, puis on lave 2 fois par une solution saturée de NaCl. On sèche sur MgSO₄ puis on concentre à sec. Après purification, on obtient 460 mg du composé attendu, F = 175,5-176,4.

15 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans ce tableau Ph, Me et Et représentent respectivement les groupes phényle, méthyle, éthyle.

TABLEAU 2

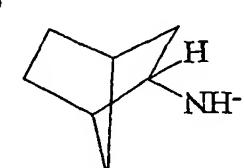
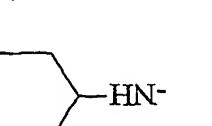


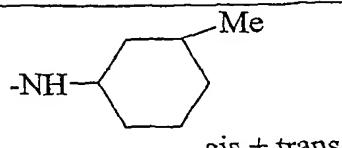
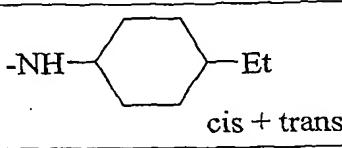
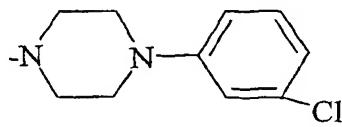
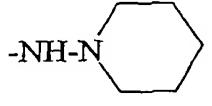
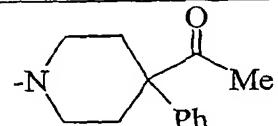
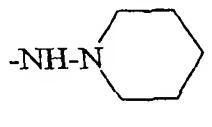
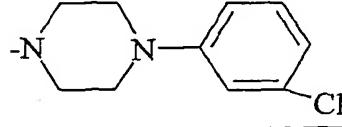
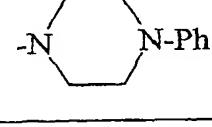
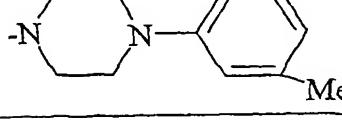
25

30

Composés N°	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	NR ₁ R ₂	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
1	4-Cl	2,4-diCl	-NH-N(cyclohexyl)	F = 165°C	A
2	4-Cl	2,4-diCl	-N(cyclohexyl)-N-(4-chlorophenyl)	F = 174°C (b) MH ⁺ = 546 tr = 2,30	A

35

Composés	N°	R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , R ₅ , R ₈	NR ₁ R ₂	Caractérisation (conditions)	Méthode synthèse
3		4-Cl	2,4-dCl	-NH-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Cl t = 2,41	A
4		4-Cl	2,4-dCl	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CO ₂ OBt t = 2,56	A
5		4-Cl	2,4-dCl	-N-C ₆ H ₁₁ -C(=O)OBt t = 2,47	A
6		4-Cl	2,4-dCl	-NH-C ₆ H ₁₁ t = 2,41	A
7		4-Cl	2,4-dCl	-NH-N-C ₆ H ₁₁ (b) MH ₊ = 477 t = 2,10	A
8		4-Cl	2,4-dCl	-NH-Me (b) MH ₊ = 503 t = 2,36	A
9		4-Cl	2,4-dCl	-NH-C(Me)-Et (b) MH ₊ = 437 t = 2,45	A
10		4-Cl	2,4-dCl	 (b) MH ₊ = 461 t = 2,45	A
11		4-Cl	2,4-dCl	 (b) MH ₊ = 463 t = 2,50	A

Composés N°	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	NR ₁ R ₂	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
5 12	4-Cl	2,4-diCl		(b) MH ⁺ = 463 tr = 2,49	A
10 13	4-Cl	2,4-diCl		(b) MH ⁺ = 477 tr = 2,56	A
15 14	4-Br	2,4-diCl		F = 188-193°C (a) MH ⁺ = 597 tr = 12,37	A
20 15	4-Br	2,4-diCl		F = 147-151°C (a) MH ⁺ = 590 tr = 13,09	A
25 16	4-Br	2,4-diCl		F = 177-181°C (a) MH ⁺ = 494 tr = 10,94	A
30 17	2,4-diCl	4-Cl		F = 175°C (a) MH ⁺ = 553 tr = 12,45	B
35 18	2,4-diCl	4-Cl		F = 163°C (a) MH ⁺ = 450 tr = 10,98	B
19	2,4-diCl	4-Cl		F = 177-178°C (a) MH ⁺ = 546 tr = 12,91	B
20	4-Cl	2,4-diCl		F = 197°C (a) MH ⁺ = 512 tr = 12,25	B
21	4-Cl	2,4-diCl		F = 176°C (a) MH ⁺ = 526 tr = 12,58	B

35

30

25

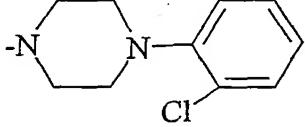
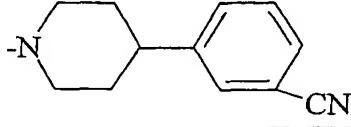
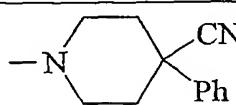
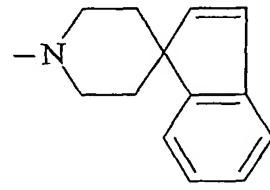
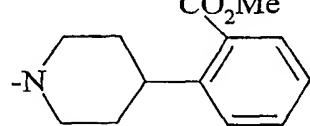
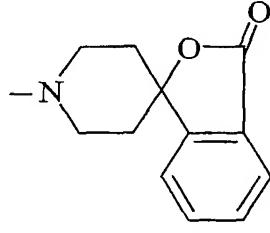
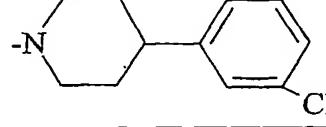
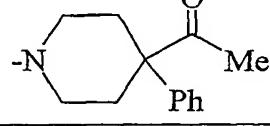
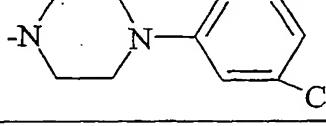
20

15

10

5

Compôsés Nº	R ₃ , R ₄ , R ₆ , R ₇ , R ₅ R ₈	NR ₁ R ₂	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse	Méthode de synthèse	NR ₁ R ₂	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse	Méthode de synthèse
22	4-Cl	2,4-dICI	F = 176°C (a) $MH^+ = 587$ t _r = 12,70	B					
23	4-Cl	2,4-dICI	mouse (a) $MH^+ = 608$ t _r = 12,13	B					
24	4-Cl	2,4-dICI	F = 194°C t _r = 10,01 MH ₊ = 554	A					
25	4-Cl	2,4-dICI	F = 153°C t _r = 12,21 MH ₊ = 542	B					
26	4-Cl	2,4-dICI	F = 145°C t _r = 11,52 MH ₊ = 553	B					
27	4-Cl	2,4-dICI	F = 180°C (a) $MH^+ = 546$ t _r = 12,78	B					
28	4-Cl	2,4-dICI	F = 239°C (a) $MH^+ = 554$ t _r = 11,56	B					
29	4-Cl	2,4-dICI	F = 230°C (a) $MH^+ = 561$ t _r = 7,64	A					
3.		4-Cl	F = 192°C (a) $MH^+ = 530$ t _r = 12,41	B					

Composés N°	R ₃ , R ₄ , R ₅	R ₆ , R ₇ , R ₈	/ NR ₁ R ₂	Caractérisation (conditions)	Méthode de synthèse
5 31	4-Cl	2,4-diCl		F = 143°C (a) MH ⁺ = 546 tr = 13,00	B
10 32	4-Cl	2,4-diCl		F = 160°C (a) MH ⁺ = 536 tr = 12,08	B
15 33	4-Cl	2,4-diCl		F = 194°C (a) MH ⁺ = 536 tr = 12,16	B
20 34	4-Cl	2,4-diCl		F = 215°C (a) MH ⁺ = 535 tr = 12,90	A
25 35	4-Cl	2,4-diCl		F = 96°C (a) MH ⁺ = 569 tr = 12,53	A
30 36	4-Cl	2,4-diCl		F = >250°C (a) MH ⁺ = 553 tr = 10,52	A
35 37	4-Cl	2,4-diCl		F = 88°C (a) MH ⁺ = 545 tr = 13,14	A
38	4-Cl	2-Cl		F = 79°C (a) MH ⁺ = 519 tr = 11,54	B
39	4-Cl	2-Cl		F = 59°C (a) MH ⁺ = 512 tr = 12,18	B

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ compris entre 10⁻⁶ M et 10⁻⁹ M) pour les récepteurs aux cannabimoides CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244). La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980 ; M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un tant que médicament.

La toxicité des cannabimoides de formule (I) est compacte. Avec leur utilisation en ou à prévenir les maladies impliquant les récepteurs aux cannabimoides CB₁. Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des troubles obsédationnels, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, les psychotropes incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDHA) chez les enfants schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDHA) chez les enfants nicoïdique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, et, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des déficits mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démenences seniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des démenences seniles, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDHA) chez les enfants, de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

35 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisées dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies

15

20

25

30

35

neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourrette.

5 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

10 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulinodépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le 15 traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de 20 l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de la stéatose hépatique, de la stéatohépatite, de l'asthme, de la bronchite chronique, de la bronchopneumopathie chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, 25 des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement de l'ostéoporose.

30 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; les troubles de l'attention et de l'activité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des déficits mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est malgré avec un excipient pharmaceutique. Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un des des solvants de leurs solvats ou un de leurs solvats ou

Sur la base de ces aspects, la présence d'une infection est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiques et de leurs solvants ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	:	50,0 mg
Mannitol	:	223,75 mg
5 Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
Amidon de maïs	:	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

10

15

20

25

30

35

35

groupe phényle ou benzyle ;

30

soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un

- ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote aquuel il s'agit ilies constitue

. un groupement NRG10 ;

25

ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy ;

plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome de halogène

C₄)alcoxy carbonyle et non substitué ou substitué sur le phényle par un ousubstitué ou substitué sur l'alkyle par un ou plusieurs groupes méthyle ou (C₁-. un groupement phénylalkyle dans lequel l'alkyle est en (C₁-C₃), non

alkyle ;

20

C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄). un groupement (C₁-C₃)alkyle portant un radical carbocyclique non aromatique enC₄)alcoxy carbonyle ou (C₁-C₄)alcanoyle ;. étant substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle, phényle, benzyle, (C₁-

. un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote

non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

. un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé de 5 à 7 atomes,

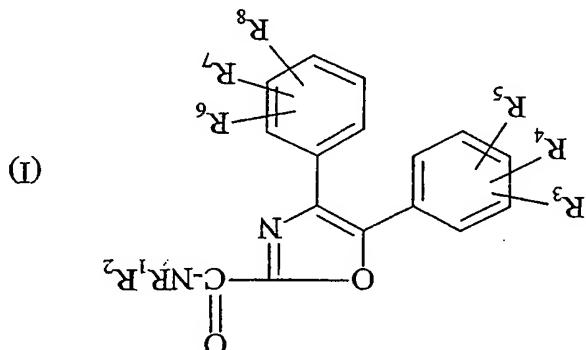
. un 1,2,3,4-tétrahydronaphthalényl-1 ou -2 ;

15

une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;. un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂, non substitué ou substitué. un groupe (C₄-C₁₀)alkyle ;- R₂ représente :- R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

dans l'acide :

10



5

1. Composez répondant à la formule (I) :

REVENDICATIONS

. soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou disubstitué par des groupes identiques ou différents choisis parmi un groupe phényle, benzyle, (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamino, ou par un groupement CONR₁₁R₁₂ ou NR₁₁R₁₂;

5 les groupes phényles ou benzyles substituant lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe méthyle, hydroxyle, méthoxy, cyano, acétyle ou méthoxycarbonyle ;

. soit un radical spiro[1H-inden-1,4'-pipéridine] ou un radical 3H-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un

10 groupe oxo ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ; à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;

15 - R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

- R₁₀ représente un groupe (C₃-C₆)alkyle, phényle ou C₃-C₁₀ cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

20 - ou R₉ et R₁₀ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe substituant choisi parmi un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle ou un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

25 - R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou R₁₁ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;

30 - n représente 0, 1 ou 2 ;

35 - Alk représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

35

30

25

20

15

10

5

2.

24

à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

- R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote ils sont liés constituant :

- soit un radical pipérazin-1-ylé ou pyrrolidin-1-ylé mono ou gem-disubstitué par un groupe méthyle ou benzyles substituants lessidits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, les groupes phényles ou benzyles substituants lessidits radicaux étant non substitués ou groupes méthyle, m-hoxy, cyano, acetyl, méthoxycarbonyle ;
- soit un radical soit [1H-imidin-1,4'-pipéridine] ou un radical 3H-spiro[2- benzofuran-1,4'-pipéridine], ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe oxo ;
- R₁₁ et R₁₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₁₁ et R₁₂ ensemble avec l'atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.

CONTR₁₁R₁₂ ou NR₁₁R₁₂ :

- soit un radical pipéridin-1-ylé mono ou disubstitué par un atome phényle, benzyle, (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamine, ou par un groupement C₄alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamine, ou par un groupement C₄alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, hydroxyle ou benzyle, (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, cyano, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamine, ou par un groupement C₄alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonylamine, ou par un groupement C₄alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, hydroxyle mono ou disubstitué par un atome phényle, soit un radical pipérazin-1-ylé substitué en 4- par un groupe phényle ;

- R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote ils sont liés constituant :

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans ladite :

solvat.

- Alk représentant un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

R₇, R₈ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ;

trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ; à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)_aoxy, un groupe méthyle ;

les groupes phényles ou benzyles substituant lessidits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, les groupes phényles ou benzyles substituant lessidits radicaux étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ;

C₄alcoxycarbonylamine ;

(C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₃)alcanoyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, (C₁-C₄)alcoxycarbonyle, hydroxyle, benzyle, des groupes identiques ou différentes choisis parmi un groupe phényle, benzyle, soit un radical pipéridin-1-ylé ou pyrrolidin-1-ylé mono ou gem-disubstitué par groupe phényle ou benzyle ;

- R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote sauf qu'ils sont liés constituant :

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans ladite :

solvat.

à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de

d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 3 à 7 atomes contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;

5 - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ; à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène ; préférentiellement R₃ représente un 4-chloro ou 4-bromo, et R₆ représente un 2-chloro, R₇ représentent un 4-chloro ou un atome d'hydrogène et R₄, R₅, R₈ représentent un atome d'hydrogène ;

10 à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :

15 - R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent :

. soit un radical pipérazin-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ;

. soit un radical pipéridin-1-yle non substitué ou gemdisubstitué par un groupe phényle ou pipéridin-1-yle, et par un groupe cyano, acétyle, aminocarbonyle ou pyrrolidin-1-ylcarbonyle ;

20 le groupe phényle substituant lesdits radicaux étant non substitué ou substitué par un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou par un groupe méthyle, méthoxy, hydroxyle, cyano ou acétyle ;

. soit un radical spiro[1*H*-inden-1,4'-pipéridine]

. soit un radical 3*H*-spiro[2-benzofuran-1,4'-pipéridin]-3-one ;

- R₃ est un 4-bromo ou un 4-chloro ;

25 - R₆ est un 2-chloro ;

- R₇ est un 4-chloro ou un atome d'hydrogène ;

- R₄, R₅, R₈ représentent un atome d'hydrogène ;

à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

30 5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(3-méthylphényl)pipérazine ;

1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(3-méthoxyphényl)pipérazine ;

35 1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl}-4-(4-chlorophényl)pipérazine ;

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 solvat.

à l'état de base ou de ses dérivés addition à un acide, ainsi qu'à l'état hydraté ou de phénylpipéridin-4-yléthanoïne ;

1-[(1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl)-4-(3-chlorophényl)piperazine ;

1-[(1-[(5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl)-4-(phenylpipéridin-4-yl)éthanoïne ;

1-[(1-[(5-(4-Bromophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl)-4-bi(péridine-4'-carboxamide) ;

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-phenylpipéridine-4'-carboxamide ;

1-[(3-Chlorophényl)-4-[(4-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-phenylpipéridine-4'-carboxamide] ;

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl-4-phenylpipéridin-4-yléthanoïne ;

1-[(1-[(4-(2-Chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl)-4-bi(péridine-4'-carboxamide) ;

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl-1-4-phenylpipéridin-1-yl)piperazine ;

1-[(4-(4-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl-4-phenylpipéridine-4'-carboxamide ;

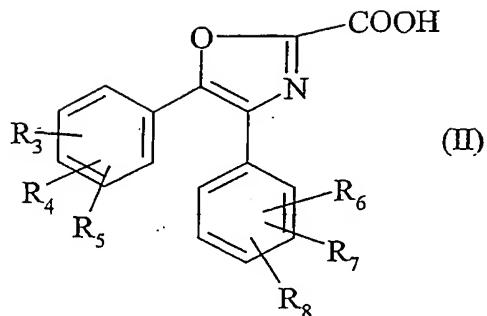
1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl-4-oxazol-2-yl]carbonyl)piperazine-4-phenylpipéridin-4-yléthanoïne ;

1-[(4-(4-Chlorophényl)-1-[(5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-chlorophényl)piperazine-4-phenylpipéridine-4'-carboxamide] ;

1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl-4-(2-thiophényl)piperazine ;

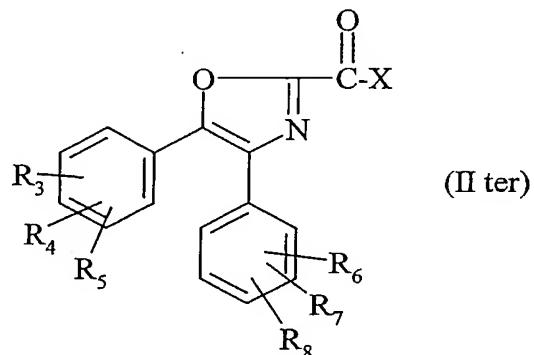
1-[(5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1,3-oxazol-2-yl]carbonyl-4-(3-thiophényl)piperazine ;

30 caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



10 dans laquelle R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule HNR₁R₂ (III) dans laquelle R₁ et R₂ sont tels que définis pour (I).

15 7. Composé de formule :



20 dans laquelle :

- X représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle ou benzyle ;

- R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

à la condition que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ ne soient pas simultanément l'hydrogène.

30 8. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel

35

35

30

25

20

15

10

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotropes, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

5

pharmaceutique acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutique acceptable.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 septembre 2005 (01.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/080357 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 413/06, 491/10, 263/34

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000321

(22) Date de dépôt international :
11 février 2005 (11.02.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0401507 13 février 2004 (13.02.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : AR-
NAUD-TAILLADES, Joëlle [FR/FR]; 284, rue de la
Piscine, F-34080 Montpellier (FR). BARTH, Francis
[FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint
Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58,
allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely du Fesc (FR).

RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue de
Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

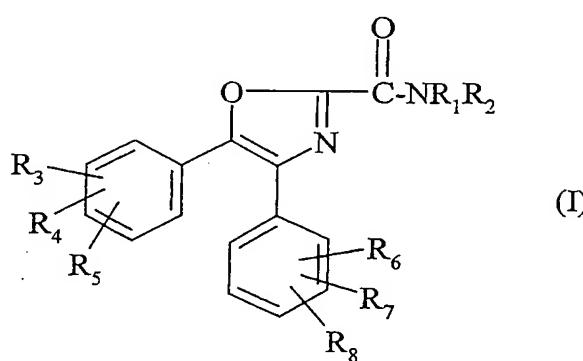
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: OXAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'OXAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of formula (I) where R₁ = H or C₁-C₄ alkyl, R₂ = C₄-C₁₀ alkyl, a C₃-C₁₂ non-aromatic carbocyclic group, a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, a heterocyclic group, a C₁-C₃ alkylene group with a carbocyclic group, a phenylalkylene group, a NR₉R₁₀ group, or R₁ and R₂, together with the nitrogen atom to which they are bonded, are either a piperazin-1-yl or 1,4-diazepan-1-yl, or a piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ independently = H or halogen, a C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, trifluoromethyl or S(O)_nAlk group in the form of a base or acid addition salts and in the hydrated or solvated state. The invention further relates to a method for preparation and therapeutic use thereof.

(57) **Abbrégé :** La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - R₁ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ; - R₂ représente un groupe (C₄-C₁₀)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ ; un 1,2,3,4-tetrahydronaphthalényle ; un radical hétérocyclique ; un groupe (C₁-C₃)alkylene portant un radical carbocyclique ; un groupement phénylalkylène ; un groupement NR₉R₁₀ ; - ou R₁ et R₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle ; soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ; - R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)_nAlk ; à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/080357 A3



— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 15 décembre 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000321A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D413/06 C07D491/10 C07D263/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/078413 A (MCCREARY ANDREW C ; DIJKSMAN JESSICA A R (NL); HERREMANS ARNOLDUS H J) 25 September 2003 (2003-09-25) page 7, line 15 - line 16; example 1 -----	1-10
Y	WO 03/007887 A (PLUMMER CHRISTOPHER W ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MILLS) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application page 82; example 75 -----	1-10
Y	WO 03/027076 A (HERREMANS ARNOLDUS H J ; KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE JOSEPHUS H M (NL) 3 April 2003 (2003-04-03) page 12, line 20; example 10 ----- -/-	1-10

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

27 September 2005

05/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000321

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/063781 A (HAGMANN WILLIAM K ; QI HONGBO (US); MERCK & CO INC (US); SHAH SHRENIK) 7 August 2003 (2003-08-07) examples 4,31 -----	1-10
Y	RINALDI-CARMONA M ET AL: "SR141716A, A POTENT AND SELECTIVE ANTOGONIST OF THE BRAIN CANNABINOID RECEPTOR" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 350, no. 2/3, 1994, pages 240-244, XP002044764 ISSN: 0014-5793 the whole document -----	1-10
Y	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTINEZ) 10 August 2000 (2000-08-10) the whole document -----	1-10
Y	WO 96/36617 A (G.D. SEARLE & CO; TALLEY, JOHN, J; BERTENSHAW, STEPHEN; ROGIER, DONALD) 21 November 1996 (1996-11-21) abrégé; revendications; chevauchement (R:aminocarbonyl+R2:alkyl)claims -----	1-10
A	WO 03/082191 A (DEBENHAM JOHN S ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MEURER LAURA) 9 October 2003 (2003-10-09) abstract; example 64 -----	1-10
X	FR 2 085 675 A (SERONO IST FARM) 31 December 1971 (1971-12-31) * composés écartés: exemple 2; tableau page 7: composés 1 et 2 *	1,8-10
X	WO 94/27980 A (G.D. SEARLE & CO; NORMAN, BRYAN, H; LEE, LEN, F; MASFERRE, JAIME, L;) 8 December 1994 (1994-12-08) revendication 4: page 112, lignes 24-25; page 116, lignes 26-27 -----	7
X, P	WO 2004/065374 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; YAMAMOTO, HIROFUMI; ISHIDA, JUNYA; T) 5 August 2004 (2004-08-05) exemple 5, page 32; exemple 163, page 145 -----	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 03078413	A 25-09-2003	AU 2003219164 A1	BR 0306150 A	CA 2462692 A1	29-09-2003
		CN 1592744 A	MX PA04004741 A	US 2004266841 A1	19-10-2004
					25-09-2003
					09-03-2005
					02-08-2004
					30-12-2004
WO 03007887	A 30-01-2003	NONE			
WO 03027076	A 03-04-2003	BR 0212481 A	CA 2457444 A1	CN 1556703 A	24-08-2004
		HR 20040185 A2	HU 0402150 A2	JP 2005504805 T	03-04-2003
		MX PA04002669 A	NO 20041171 A	US 2004235854 A1	22-12-2004
					31-08-2004
					28-02-2005
					17-02-2005
					18-06-2004
					21-06-2004
					25-11-2004
WO 03063781	A 07-08-2003	NONE			
WO 0046209	A. 10-08-2000	AT 252562 T	AU 754771 B2	AU 2298900 A	15-11-2003
		BG 105749 A	BR 0007895 A	CA 2358885 A1	21-11-2002
		CA 1346349 A	CZ 20012697 A3	CN 1346349 A	25-08-2000
		DE 60006070 D1	DE 60006070 T2	DE 20010399 A	28-02-2002
		DE 60006070 T2	DK 1150961 T3	EE 1150961 A1	30-10-2001
		DK 1150961 T3	EE 2208267 T3	ES 2208267 T3	10-08-2000
		EE 20010399 A	EP 2789079 A1	FR 2789079 A1	24-04-2002
		EP 1150961 A1	HK 1039329 A1	HK 1039329 A1	17-10-2001
		ES 1150961 A1	HR 20010564 A1	HR 20010564 A1	07-11-2001
		FR 2208267 T3	HU 0201278 A2	HU 0201278 A2	16-06-2004
		FR 2789079 A1	ID 29534 A	ID 29534 A	04-08-2000
		HK 1039329 A1	JP 2002536366 T	JP 2002536366 T	16-04-2004
		HR 20010564 A1	NO 20013736 A	NO 20013736 A	31-08-2002
		HU 0201278 A2	NZ 512886 A	NZ 512886 A	28-09-2001
		ID 29534 A	PL 350030 A1	PL 350030 A1	25-10-2002
		JP 2002536366 T	PT 1150961 T	PT 1150961 T	21-10-2002
		NO 20013736 A	RU 2216542 C2	RU 2216542 C2	27-02-2004
		NZ 512886 A	SK 10872001 A3	SK 10872001 A3	20-11-2003
		PL 350030 A1	TR 200102054 T2	TR 200102054 T2	03-12-2001
		PT 1150961 T	TW 581764 B	TW 581764 B	21-05-2002
		RU 2216542 C2	US 6432984 B1	US 6432984 B1	01-04-2004
		SK 10872001 A3			13-08-2002
		TR 200102054 T2			
		TW 581764 B			
		US 6432984 B1			
WO 9636617	A 21-11-1996	AU 5860396 A	CA 2221692 A1	EP 0825989 A1	29-11-1996
		CA 2221692 A1	JP 11509835 T	JP 11509835 T	21-11-1996
		EP 0825989 A1			04-03-1998
		JP 11509835 T			31-08-1999
WO 03082191	A 09-10-2003	AU 2003225964 A1	CA 2479744 A1		13-10-2003
					09-10-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03082191	A	EP	1492784 A2	05-05
FR 2085675	A	31-12-1971	CA 949580 A1 CH 555846 A DE 2110363 A1 GB 1293702 A IT 1043805 B JP 50004663 B US 3869455 A	18-01-74 15-12-74 16-09-1971 25-10-1972 29-02-1980 22-02-1975 04-03-1975
WO 9427980	A	08-12-1994	AT 221054 T AU 6949594 A CA 2161769 A1 DE 69431056 D1 DE 69431056 T2 DK 699192 T3 EP 0699192 A1 ES 2180580 T3 JP 8510736 T PT 699192 T US 5380738 A US 5719163 A	15-08-2002 20-12-1994 08-12-1994 29-08-2002 16-01-2003 04-11-2002 06-03-1996 16-02-2003 12-11-1996 31-12-2002 10-01-1995 17-02-1998
WO 2004065374	A	05-08-2004	US 2004157891 A1	12-08-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR2005/000321

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D413/06 C07D491/10 C07D263/34

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 03/078413 A (MCCREARY ANDREW C ; DIJKSMAN JESSICA A R (NL); HERREMANS ARNOLDUS H J) 25 septembre 2003 (2003-09-25) page 7, ligne 15 - ligne 16; exemple 1 -----	1-10
Y	WO 03/007887 A (PLUMMER CHRISTOPHER W ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MILLS) 30 janvier 2003 (2003-01-30) cité dans la demande page 82; exemple 75 -----	1-10
Y	WO 03/027076 A (HERREMANS ARNOLDUS H J ; KRUSE CORNELIS G (NL); LANGE JOSEPHUS H M (NL) 3 avril 2003 (2003-04-03) page 12, ligne 20; exemple 10 ----- -/-	1-10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 septembre 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/10/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR2005/000321

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 03/063781 A (HAGMANN WILLIAM K ; QI HONGBO (US); MERCK & CO INC (US); SHAH SHRENIK) 7 août 2003 (2003-08-07) exemples 4,31 -----	1-10
Y	RINALDI-CARMONA M ET AL: "SR141716A, A POTENT AND SELECTIVE ANTAGONIST OF THE BRAIN CANNABINOID RECEPTOR" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 350, no. 2/3, 1994, pages 240-244, XP002044764 ISSN: 0014-5793 le document en entier -----	1-10
Y	WO 00/46209 A (SANOFI SYNTHELABO ; BARTH FRANCIS (FR); CAMUS PHILIPPE (FR); MARTINEZ) 10 août 2000 (2000-08-10) le document en entier -----	1-10
Y	WO 96/36617 A (G.D. SEARLE & CO; TALLEY, JOHN, J; BERTENSHAW, STEPHEN; ROGIER, DONALD) 21 novembre 1996 (1996-11-21) abrégé; revendications; chevauchement (R:aminocarbonyl+R2:alkyl)revendications -----	1-10
A	WO 03/082191 A (DEBENHAM JOHN S ; FINKE PAUL E (US); MERCK & CO INC (US); MEURER LAURA) 9 octobre 2003 (2003-10-09) abrégé; exemple 64 -----	1-10
X	FR 2 085 675 A (SERONO IST FARM) 31 décembre 1971 (1971-12-31) * composés écartés: exemple 2; tableau page 7: composés 1 et 2 * -----	1,8-10
X	WO 94/27980 A (G.D. SEARLE & CO; NORMAN, BRYAN, H; LEE, LEN, F; MASFERRER, JAIME, L;) 8 décembre 1994 (1994-12-08) revendication 4: page 112, lignes 24-25; page 116, lignes 26-27 -----	7
X,P	WO 2004/065374 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; YAMAMOTO, HIROFUMI; ISHIDA, JUNYA; T) 5 août 2004 (2004-08-05) exemple 5, page 32; exemple 163, page 145 -----	7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000321

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 03078413	A 25-09-2003	AU BR CA CN MX US	2003219164 A1 0306150 A 2462692 A1 1592744 A PA04004741 A 2004266841 A1		29-09-2003 19-10-2004 25-09-2003 09-03-2005 02-08-2004 30-12-2004
WO 03007887	A 30-01-2003	AUCUN			
WO 03027076	A 03-04-2003	BR CA CN HR HU JP MX NO US	0212481 A 2457444 A1 1556703 A 20040185 A2 0402150 A2 2005504805 T PA04002669 A 20041171 A 2004235854 A1		24-08-2004 03-04-2003 22-12-2004 31-08-2004 28-02-2005 17-02-2005 18-06-2004 21-06-2004 25-11-2004
WO 03063781	A 07-08-2003	AUCUN			
WO 0046209	A 10-08-2000	AT AU AU BG BR CA CN CZ DE DE DK EE EP ES FR HK HR HU ID JP NO NZ PL PT RU SK TR TW US	252562 T 754771 B2 2298900 A 105749 A 0007895 A 2358885 A1 1346349 A 20012697 A3 60006070 D1 60006070 T2 1150961 T3 200100399 A 1150961 A1 2208267 T3 2789079 A1 1039329 A1 20010564 A1 0201278 A2 29534 A 2002536366 T 20013736 A 512886 A 350030 A1 1150961 T 2216542 C2 10872001 A3 200102054 T2 581764 B 6432984 B1		15-11-2003 21-11-2002 25-08-2000 28-02-2002 30-10-2001 10-08-2000 24-04-2002 17-10-2001 27-11-2003 22-07-2004 01-03-2004 15-10-2002 07-11-2001 16-06-2004 04-08-2000 16-04-2004 31-08-2002 28-12-2002 06-09-2001 29-10-2002 28-09-2001 25-10-2002 21-10-2002 27-02-2004 20-11-2003 03-12-2001 21-05-2002 01-04-2004 13-08-2002
WO 9636617	A 21-11-1996	AU CA EP JP	5860396 A 2221692 A1 0825989 A1 11509835 T		29-11-1996 21-11-1996 04-03-1998 31-08-1999
WO 03082191	A 09-10-2003	AU CA	2003225964 A1 2479744 A1		13-10-2003 09-10-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°
PCT/FR2005/000321

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 03082191	A		EP	1492784	A2	05-01-2005
FR 2085675	A	31-12-1971	CA CH DE GB IT JP US	949580 555846 2110363 1293702 1043805 50004663 3869455	A1 A A1 A B B A	18-06-1974 15-11-1974 16-09-1971 25-10-1972 29-02-1980 22-02-1975 04-03-1975
WO 9427980	A	08-12-1994	AT AU CA DE DE DK EP ES JP PT US US	221054 6949594 2161769 69431056 69431056 699192 0699192 2180580 8510736 699192 5380738 5719163	T A A1 D1 T2 T3 A1 T3 T T A A	15-08-2002 20-12-1994 08-12-1994 29-08-2002 16-01-2003 04-11-2002 01-03-1996 16-02-2003 12-11-1996 31-12-2002 10-01-1995 17-02-1998
WO 2004065374	A	05-08-2004	US	2004157891	A1	12-08-2004